

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

**SZABADALMI
LEÍRÁS
SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY**

(21) A bejelentés száma: 8250/90
(22) A bejelentés napja: 1990. 12. 13.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1995. 02. 28. SZKV 95/02

(11) Lajstromszám:

209 753 A

(51) Int. Cl.⁶

C 07 D 211/70
C 07 D 211/72
C 07 D 215/06
A 61 K 31/435
A 61 K 31/47

(72) Feltalálók:

dr. Hajós György 5%, Budapest (HU)
dr. Szporny László 6%, Budapest (HU)
dr. Hegedűs Béla 2%, Budapest (HU)
Csehi Attila 2%, Göd (HU)
Kállayné Sohonyai Anna 10%, Budapest (HU)
Ezer Elemér 22%, Budapest (HU)
dr. Sággy Katalin 10%, Budapest (HU)
dr. Matuz Judit 7%, Budapest (HU)
dr. Harsányi Kálmán 36%, Budapest (HU)

(73) Szabadalmas:

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest
(HU)

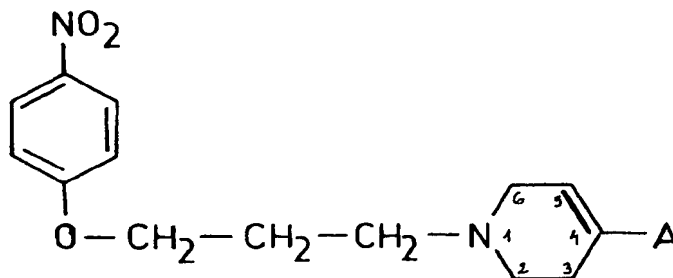
**(54) Eljárás 3-(4-nitro-fenoxi)-propil-amin-származékok és az ezeket tartalmazó
gyógyászati készítmények előállítására**

(57) KIVONAT

Eljárás új (I) általános képletű 3-(1-nitro-fenoxi)-
propil-amin-származékok előállítására – mely kép-
letben A jelentése adott esetben halogénatommal
szubsztituált fenilcsoport, vagy a tetrahidropiridin
gyűrű 5-ös helyzetű szénatomjához is kapcsolódó

–CH=CH–CH=CH–csoport – és savaddíciós sóik
előállítására.

Továbbá a találmány tárgya az (I) általános képletű
vegyületeket hatóanyagként tartalmazó fekélyellenes
gyógyászati készítmények előállítása.



(1)

A leírás terjedelme: 4 oldal (ezen belül 1 lap ábra)

HU 209753 A

A találmány tárgya eljárás új (I) általános képletű 3-(4-nitro-fenoxi)-propil-amin származékok előállítására – mely képletben A jelentése adott esetben halogénatommal szubsztituált fenil-csoport, vagy a tetrahidro-piridin gyűrű 5-ös helyzetű szénatomjához is kapcsolódó $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ csoport – és savaddíciós sóik előállítására.

A találmány szerinti (I) általános képletű új vegyületek biológiailag aktívak, jelentős citoprotektív hatással rendelkeznek.

A találmány tárgya továbbá új (I) általános képletű 3-(4-nitro-fenoxi)-propil-amin származékokat és gyógyászati alkalmazható savaddíciós sóikat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítása. A képletben A jelentése a fentiekben megadott.

A halogénatom fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot, előnyösen klóratomot vagy fluoratómot jelenthet. Az új (I) általános képletű vegyületekhez szerkezetileg hasonló vegyületek már ismertek. Például a 4-fenil-1[3-(4-nitro-fenoxi)-1-propil]-piperidin szintézisét az 1-(3-klór-propil)-4-fenil-piperidin és a 4-nitro-fenol reagáltatásával az Indian J. Chem. Sec. B. 21B,435 (1982) (v. ö. C. A. 98, 53648x) cikkben írták le. A vegyület említett gyógyhatásai között azonban a fekélyellenes hatás nem szerepel.

A 201 525 lajstromszámú magyar szabadalmi leírásban ismertetésre került, hogy a fekélybetegségek kezelésének új elve a gyomor nyálkahártyáin megnyilvánuló védőhatás, melyet egyes, ez idő szerint még meglehetősen kisszámú vegyülettel lehet elérni.

Kísérleteink során meglepő módon azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek – mely képletben A jelentése a fentiekben megadott – jelentős fekélyellenes, például citoprotektív hatással rendelkeznek. Ezt a hatást különböző vizsgálatokkal igazoltuk. Patkány gyomorban savas alkohollal kiváltott léziókat (citoprotektív hatás) a vegyületek 2–25 mg/kg orális dózisban kivédik. Ugyancsak kivédik az indomethacinnal kiváltott gyomorfekélyeket patkányoknál 1–10 mg/kg orális dózisban.

A vegyületek gyógyhatását az alábbi módszerekkel vizsgáltuk:

Savas alkohollal kiváltott gyomorkárosodás vizsgálata

(A. Robert, Gastroenterology, 1979, 77: 761–767)

A vizsgálatához 24 órán át éheztetett, 120–150 g-os nőtény patkányokat használtunk. A vizsgálandó anyagot Tween 80-as szuszpenzióban szondán keresztül patkányok gyomrába juttattuk. Fél órával később 0,5 ml/100 testsúly g savas alkoholt adtunk az állatok gyomrába szondán keresztül. Egy óra múlva az állatokat leöltük, a gyomrot kivettük, majd a nagy görbület mentén felvagtuk. A vörös-barna csíkokat (hemorrhagiás léziók) lemértük és kiszámítottuk az egy gyomorra számított átlagos összhosszúságot. A vizsgált vegyület hatékonyságát kontroll csoporthoz viszonyítottuk. A találmányban leírt 1. példa szerinti vegyület hatása: $\text{ED}_{50} = 2,8 \text{ mg/kg}$.

Indomethacinnal vagy aszpirinnel kiváltott gyomorfekély modell szerinti vizsgálat

Éheztetett (24 órát éhezett, vizet korlátlanul kap) 120–150 g súlyú RG-Wistar nőtény patkányokat használtunk. A patkányok gyomrában indomethacin

20 mg/kg orális dóziséval, vagy aszpirin 200 mg/kg-os dóziséval fekélyeket (pontoszerű bevérvések a mirigyes részen) hozunk létre. A vizsgálandó anyagot 30 perccel előbb adtuk ugyancsak orálisan. Az értékelést a kontrollcsoporthoz viszonyítva végeztük.

A vizsgálat eredményei: indomethacinnal kiváltott fekély esetében a találmányban leírt 1. példa szerinti vegyület hatása: $\text{ED}_{50} \text{ p. o.} = 2,5 \text{ mg/kg}$, a 2. példa szerinti vegyület hatása: $\text{ED}_{50} \text{ p. o.} = 1,2 \text{ mg/kg}$.

Shay-fekély vizsgálati módszer

(Gastroenterology 5b, 5–13, 1945)

H-Wistar patkányokat (120–150 g nőtény) 24 órán át éheztetjük, rácsos ketrecben, vizet kaptak. Enyhe éter narkózisban az állatok pylorusát lekötöttük. A vizsgálandó fekélyellenes vegyületet műtészor adtuk az állatoknak. Négy óra múlva az állatokat éter narkózissal megöltük. A gyomrot kivettük, majd a gyomortartalom térfogatát és pH-ját lemértük. Az esetek egy részében a HCl termelést titrálással határoztuk meg.

A kapott eredmény azt mutatta, hogy a találmányban leírt 2. példa szerinti vegyület hatása: $\text{ED}_{50} \text{ p. o.} = 16 \text{ mg/kg}$.

Amint az a farmakológiai eredményekből kitűnik, a találmány tárgyát képező vegyületek, azok farmakológiai elfogadható sói kiváló fekélyellenes tulajdonságokkal rendelkeznek.

A találmány szerint az (I) általános képletű 3-(4-nitro-fenoxi)-propil-amin származékokat – a képletben A jelentése adott esetben halogénatommal szubsztituált fenil-csoport, vagy a tetrahidro-piridingyűrű 5-ös helyzetű szénatomjához is kapcsolódó $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ csoport – és savaddíciós sóik úgy állíthatók elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – mely képletben A jelentése az előzőekben megadottakkal egyező – vagy savaddíciós sóját, adott esetben savmegkötő szer jelenlétében (III) általános képletű vegyülettel – mely képletben X jelentése halogénatom fluor-, bróm-, jód-, előnyösen klóratom, vagy (1–6 szénatomos alkil)-szulfonil-oxi, előnyösen metil-szulfonil-oxi csoport – reagáltatunk, és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet savaddíciós sóvá alakítjuk.

A találmány szerinti eljárás előnyösen úgy valósítható meg, hogy egy (II) általános képletű vegyületet és egy (III) általános képletű vegyületet szerves oldószerben, célszerűen valamilyen dipoláris aprotikus oldószerben, előnyösen metil-etil-ketonban vagy dimetilformamidban, vagy valamilyen aromás szénhidrogénben, előnyösen toluolban, reagáltatunk, keverés közben 60–120 °C hőmérsékleten. Amennyiben a reakcióban szereplő (II) általános képletű vegyület savaddíciós sóját használjuk, savmegkötő szer is alkalmazunk, így például valamilyen alkálifém-, vagy alkáliföldfém-karbonátot, hidrogénkarbonátot, előnyösen nátrium-hidrogén-karbonátot vagy kalcium-karbonátot, vagy egy tercier amint, előnyösen trietil-amint vagy N,N-diizopropil-etil-amint. A reakció általában néhány óra alatt lejártszódik, a reakció lefutását vékonyréteg kromatográfiás úton követjük. Kívánt esetben az alkilezés reakciósebességét néhány mól% nátrium-jodid hozzáadásával növelhetjük.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általá-

nos képletű vegyületeket a reakcióelegyből ismert módszer szerint, például szűréssel izoláljuk és átkristályosítással tisztítjuk.

A fenti alkilezési reakcióban kapott (I) általános képletű vegyületeket kívánt esetben ismert módon sóvá alakíthatjuk. Sóképzésre bármely, gyógyászati al-kalmazható ásványi vagy szerves sav megfelelő, például szerves dikarbonsav vagy halogén hidrogénsav, célszerűen sósav. Az eljárás során használt kiindulási vegyületek általában ismertek. A (II) általános képletű vegyületek kereskedelmi forgalomban hozzáférhetők.

A (III) általános képletű vegyületek előállítását ismert módszerekkel végezzük. Például a 3-(4-nitro-fenoxi)-prop-1-il-kloridot ismert módon az 1-bróm-3-klór-propán és p-nitro-fenol reakciójával állítjuk elő (Chemical Abstracts 77, 48422 (1972)).

A találmány szerinti vegyületeket a gyógyászatban szokásos, parenterális vagy enterális adagolásra alkalmas, nem toxikus, iners szilárd vagy folyékony hordozóanyagokkal és/vagy segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítményekké alakíthatjuk. Hordozóanyagként például vizet, zselatint, tejcukrot, keményítőt, pektint, magnézium-sztearátot, sztearinsavat, talkumot, növényi olajokat, mint amilyen a földimogyoróolaj, olívaolaj stb. alkalmazhatunk. A hatóanyagot a szokásos gyógyászati készítmények formájában, így különösen szilárd alakban, például gömbölyített vagy szögletes tabletták, drázsék, kapszula, így zselatin kapszula, pirula, kúp stb. formájában készíthetjük ki.

A szilárd hatóanyag mennyisége széles tartományon belül változhat, előnyösen körülbelül 5 mg és 1 g közötti érték. A készítmények adott esetben szokásos gyógyászati segédanyagokat, például tartósítószereket, stabilizálószereket, nedvesítőszereket, emulgeálószereket stb. is tartalmazhatnak. Elkészítésük szokásos módszerekkel, például – szilárd készítmények esetében – a komponensek szitálásával, keverésével, granulálásával és préselésével történhet. A készítményeket további szokásos gyógyszeres technikai műveleteknek, például sterilizálásnak is alávetethetjük.

A találmányt az alábbi kiviteli példákkal szemléltetjük anélkül, hogy igényünket ezekre a példákra korlátoznánk.

1. példa

2-[3-(4-nitro-fenoxi)-prop-1-il]-1,2,3,4-tetrahidro-izokinin

4,32 g (20 mmól) 3-(4-nitro-fenoxi)-1-propil-kloridot, 20 ml toluolt, 3,3 ml trietil-amint, 2,66 g (20 mmól) 1,2,3,4-tetrahidroizokininolint gömbömbikba bemérünk. Keverés közben 22 órán át forraljuk. A csapadékot oldatot forrón leszűrjük és 5 ml toluóllal forrón mossuk. (A csapadék trietil-amin-hidroklorid; tömege 2,15 g).

A toluolos szűrletet ezt követően kétszer 5 ml vízzel kirázzuk, majd bepároljuk. A visszamaradó szobahőfokon kristályosodó anyag 6,08 g tömegű. A kristályosodó anyagot kevés izopropanolból átkristályosítjuk. A kapott anyagot fényérzékenysége miatt megfelelően tároljuk. A cím szerinti anyag súlya 4,17 g.

Kitermelés: 66,8%

Olvadáspont: 62–64 °C.

2. példa

1-[3-(4-nitro-fenoxi)-prop-1-il]-4-(4-klór-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin

4,6 g (20 mmól) 4-(4-klór-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-hidrokloridot, 4,32 g (20. mmól) 3-(4-nitro-fenoxi)-1-propil-kloridot, 7 ml trietil-amint, 20 ml toluolt gömbömbikba bemérünk. A reakcióelegyet 10 órán át forraljuk, forrón szűrjük. A csapadékot 10 ml toluóllal mossuk. (A csapadék trietil-amin HCl: 4,2 g). A szűrletet kétszer 5 ml vízzel kirázzuk, a toluolos fázist bepároljuk. A bepárlási maradék 7,05 g, szobahőfokon kristályosodik. 10 ml acetonitrilből, vagy hasonló térfogatú etanolból átkristályosítjuk. A cím szerinti anyag súlya: 4,22 g. Kitermelés: 56,6%. Olvadáspont: 119–121 °C.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

20

1. Eljárás (I) általános képletű 3-(4-nitro-fenoxi)-propil-amin-származékok – mely képletben A jelentése adott esetben halogénatommal szubsztituált fenilcsoport, vagy a tetrahidropiridin gyűrű 5-ös helyzetű szénatomjához is kapcsolódó –CH=CH–CH=CH–csoport – és savaddíciós sóik előállítására *azzal jellemezve*, hogy valamely (II) általános képletű gyűrűs amint – mely képletben A jelentése a fentiekben megadott – vagy savaddíciós sóját adott esetben savmegkötő szer jelenlétében valamilyen (III) általános képletű vegyülettel – mely képletben X jelentése halogénatom vagy (1–6 szénatomos alkil)-szulfonil-oxi-csoport – reagáltatunk és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet savaddíciós sóvá alakítjuk.

35

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a reakciót szerves oldószerben, előnyösen valamilyen dipoláris aprotikus oldószerben, vagy valamilyen aromás szénhidrogénben végezzük.

40

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy savmegkötő szerként valamilyen alkálifém-karbonátot, vagy -hidrogén-karbonátot, vagy tercier amint alkalmazunk.

45

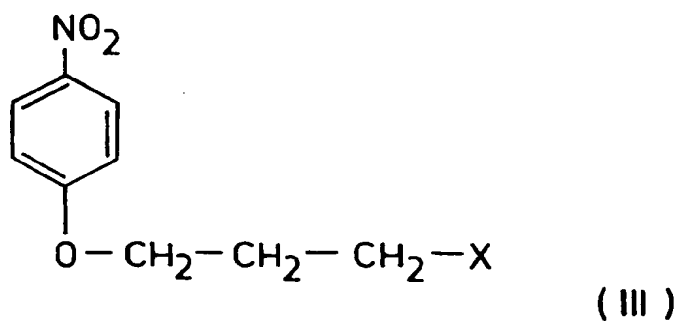
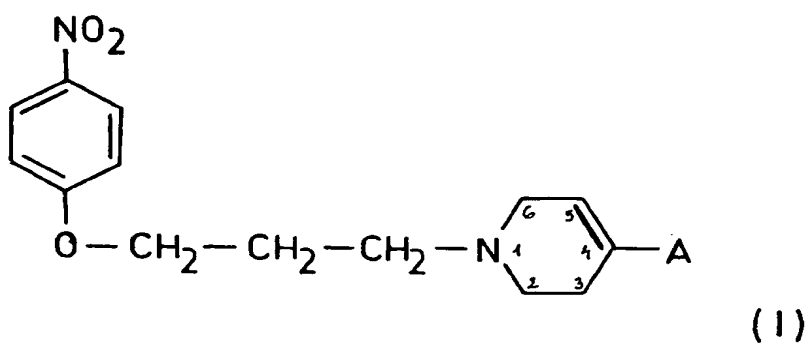
4. Eljárás gyógyászati készítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet – mely képletben A jelentése adott esetben halogénatommal szubsztituált fenilcsoport, vagy a tetrahidropiridin gyűrű 5-ös helyzetű szénatomjához kapcsolódó –CH=CH–CH=CH–csoport – vagy gyógyászati al-kalmazható savaddíciós sóját valamilyen, a gyógyászatban szokásos hordozó- és/vagy segédanyaggal összekeverjük.

50

5. A 4. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületek közül az 1-[3-(4-nitro-fenoxi)-prop-1-il]-4-(4-klór-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin vagy 2-[3-(4-nitro-fenoxi)-prop-1-il]-1,2,3,4-tetrahidro-izokinin valamegyikét vagy gyógyászati al-kalmazható savaddíciós sóját valamilyen, a gyógyászatban szokásos hordozó- és/vagy segédanyaggal összekeverjük.

3

HU 209 753 A
Int. Cl.⁶: C 12 P 1/00



Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Gyurcsikné Philipp Clarisse osztályvezető
ARCANUM Databases – BUDAPEST